



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 349 136**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **04758442 .0**

⑯ Fecha de presentación : **26.03.2004**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1608344**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

⑭ Título: **Formulaciones orales de cladribina.**

⑩ Prioridad: **28.03.2003 US 458922 P**
02.07.2003 US 484756 P
04.02.2004 US 541247 P

⑮ Titular/es: **ARES TRADING S.A.**
Zone Industrielle de l'Ouriettaz
1170 Aubonne, CH

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.12.2010

⑯ Inventor/es: **Bodor, Nicholas, S. y**
Dandiker, Yogesh

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.12.2010

⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 349 136 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones orales de cladribina.

5 Campo de la invención

La invención se refiere a una composición que comprende un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto, formulado en una forma sólida de dosificación oral, y a un método para aumentar la biodisponibilidad oral de la cladribina.

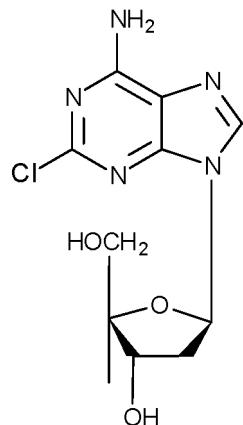
10

Antecedentes de la invención

La cladribina, que es un fármaco lábil frente a los ácidos tiene una estructura química mostrada a continuación:

15

20



25

30

35 También se conoce como 2-cloro-2'-desoxiadenosina o 2-CdA. La cladribina existe como un polvo cristalino, blanco, no higroscópico, que consiste en cristales individuales y agregados cristalinos.

40 La cladribina es un antimetabolito que se usa en el tratamiento de trastornos linfoproliferativos. Se ha usado para tratar leucemias experimentales tales como la L1210 y clínicamente para la leucemia de células pilosas y la leucemia linfocítica crónica así como la macroglobulinemia de Waldenstrom. Se ha usado también como un agente inmunosupresor y como una modalidad para el tratamiento de una variedad de enfermedades autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) y esclerosis múltiple (ver por ejemplo J. Liliemark, *Clin. Pharmacokinet.*, 32(2): 120-131, 1997). Se han investigado también, experimental o clínicamente, por ejemplo linfomas, histiocitosis de células de Langerhan, lupus eritematoso, psoriasis en placas crónica, síndrome de Sézary, síndrome de Bing-Neel, glioma recurrente, y tumores sólidos.

45

50 Se prefiere frecuentemente el suministro oral de fármacos al suministro parenteral por una variedad de razones, en primer lugar la conformidad del paciente, o por consideraciones de coste o terapéuticas. Se aumenta la conformidad del paciente en la medida en que las formas de dosificación oral alivian las visitas repetidas del proveedor de asistencia sanitaria, o la incomodidad de inyecciones o tiempos de inyección prolongados asociados con algunos fármacos activos. A la vez que los costes de asistencia sanitaria en continuo aumento, los costes reducidos asociados a la administración oral frente a los costes de la administración parenteral ganan importancia. El coste de la administración parenteral es mucho mayor debido a la necesidad de que un profesional sanitario administra la cladribina en el entorno del proveedor de la asistencia sanitaria, que también incluye todos los costes de asistencia asociados a tal administración. Además, en algunos casos, consideraciones terapéuticas tales como la necesidad de una liberación lenta de cladribina a lo largo de un periodo prolongado de tiempo se pueden satisfacer solamente por suministro oral o transmucoso.

55 Sin embargo, hasta la fecha el suministro oral de cladribina ha estado dificultado por la baja biodisponibilidad (ver, por ejemplo, J. Liliemark *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 10(10): 1514-1518, 1992), y la variación sub-óptima entre pacientes (ver, por ejemplo, J. Liliemark, *Clin. Pharmacokinet.*, 32(2): 120-131, 1997). Ver también A. Tarasuik, *et al.* que describen mala absorción y labilidad dependiente del pH (*Arch. Immunol. et Therapiae Exper.*, 42: 13-15, 1994).

60 Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos compuestos por unidades cíclicas de D-glucopiranosa unidas por enlaces α -(1→4). Las ciclodextrinas con seis a ocho unidades se han denominado α -, β - y γ -ciclodextrina, respectivamente. El número de unidades determina el tamaño de la cavidad con forma de cono que caracteriza a las ciclodextrinas y en las que se pueden incluir fármacos para formar complejos estables. Se conoce un número de derivados de α -, β - y γ -ciclodextrina en los que uno o más grupos hidroxilo se reemplaza/n con grupos éter u otros radicales. Así estos

compuestos son agentes complejantes conocidos y se han usado previamente en el campo farmacéutico para formar complejos de inclusión con fármacos insolubles en agua y disolverlos así en medios acuosos.

5 Recientemente, Schultz *et al.*, en la Patente de U.S. No. 6.194.395 B1, han descrito la complejación y disolución de cladribina con ciclodextrina. La patente de Schultz *et al.* aborda principalmente los problemas inherentes en formulaciones acuosas de cladribina previamente descritas, en particular para inyección subcutánea e intramuscular. Schultz *et al.* han descubierto que la cladribina es no solo significativamente más soluble en medios acuosos cuando se formula con ciclodextrina, sino que también es más estable frente a la hidrólisis catalizada por ácidos cuando se combina con ciclodextrina. Se cree que el último hallazgo es de particular utilidad en la formulación de formas sólidas de dosificación oral, donde el compuesto sufriría normalmente hidrólisis a pH ácido del contenido del estómago. Schultz *et al.* no parecen haber descrito trabajo alguno real en conexión con formas sólidas de dosificación oral. De hecho describen solamente un método para preparar la forma sólida de dosificación, que es un proceso de extrusión de masa fundida en el que la cladribina y ciclodextrina se mezclan con otros aditivos opcionales y después se calientan hasta que ocurre la fusión. Además, los amplios intervalos de dosificación de 1 mg a 15 mg de cladribina y 100 mg a 500 mg 10 de ciclodextrina indicados en la patente no sugieren criticidad alguna para la cantidad concreta de ciclodextrina que esté presente con una cantidad dada de cladribina en una forma sólida de dosificación oral. Realmente estos intervalos 15 de dosificación incluyen muchas combinaciones que pueden ser adecuadas como mezclas, pero no para formación de complejos. Por ejemplo, una relación de 1 mg de cladribina a 500 mg de ciclodextrina contiene demasiada ciclodextrina, de manera que el fármaco no abandonaría fácilmente el complejo para realizar su función terapéutica. Por otra 20 parte, 15 mg de cladribina y solamente 100 mg de ciclodextrina no serían suficientes para acomplejar esa cantidad de cladribina.

25 La patente de Schultz *et al.*, sí sugiere mejorar la estabilidad de la cladribina en formas de dosificación oral combinándola/complejándola con ciclodextrina, pero no sugiere mejorar la biodisponibilidad oral del fármaco por tales medios; en efecto, la patente no describe o sugiere un método para aumentar o maximizar la biodisponibilidad 20 de la cladribina de una forma sólida de dosificación oral de cladribina y ciclodextrina, o una composición ideada especialmente para comportarse así.

30 Muchos investigadores han estudiado la solubilidad de fármacos específicos en agua que contiene diversas concentraciones de ciclodextrinas seleccionadas con el fin de demostrar que concentraciones crecientes de ciclodextrinas aumentan la solubilidad de los fármacos a temperaturas y pH seleccionados, como por ejemplo se describe en la 35 patente de Schultz *et al.* Se han realizado también estudios de solubilidad de fases por diversos investigadores con el fin de aclarar la naturaleza de la formación de complejos, por ejemplo si la ciclodextrina y fármaco forman un complejo 1:1 o un complejo 1:2; ver por ejemplo la Patente de U.S. No. 4.497.803 de Harada *et al.*, que se refiere a complejos de inclusión de antibióticos del grupo de la lankacidina con ciclodextrina, y la Patente de U.S. No. 4.478.995 de Shinoda *et al.* que se refiere a un complejo de una sal de adición ácida de trans-4-guanidinometilciclohexanocarboxilato de (2'-benciloxicarbonil)fenilo con una ciclodextrina.

40 Aunque Schultz *et al.* enseñan que un complejo de cladribina-ciclodextrina mejora la solubilidad de la cladribina en agua y su estabilidad frente a los ácidos, la técnica no sugiere cómo maximizar o aumentar los beneficios de la complejación en términos de biodisponibilidad y variación interpaciente cuando el complejo se ha de administrar en una forma sólida de dosificación oral.

Sumario de la invención

45 Se ha descubierto ahora que se pueden combinar ciclodextrinas amorfas con cladribina para formar un producto particularmente conveniente que se puede incorporar a una forma sólida de dosificación oral. Este producto es un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto, y la forma sólida de dosificación oral que lo contiene mejora la biodisponibilidad oral y/o consigue variación interpaciente y/o intrapaciente inferior del fármaco.

50 La presente invención proporciona un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla íntima amorfía de (a) un complejo de inclusión amorfía de cladribina con una ciclodextrina amorfía y (b) cladribina libre amorfía asociada con ciclodextrina amorfía como un complejo de no inclusión, y una composición farmacéutica que comprende dicho complejo formulada en una forma sólida de dosificación oral. Así, la ciclodextrina misma es amorfía, el complejo 55 de inclusión con cladribina es amorfía (y está preferiblemente saturado de cladribina) y la cladribina libre que forma el complejo de no inclusión es amorfía.

60 La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla amorfía íntima de (a) un complejo de inclusión amorfía de cladribina con una ciclodextrina amorfía y (b) cladribina libre amorfía asociada con ciclodextrina amorfía como un complejo de no inclusión, formulada en una forma sólida de dosificación oral que maximiza la cantidad de cladribina en los complejos de inclusión y de no inclusión para usar en un método para aumentar o elevar la biodisponibilidad oral de la cladribina que comprende administrar oralmente a un sujeto en necesidad de ella.

65 La invención proporciona además una composición farmacéutica para tratar enfermedades que responden a la administración de cladribina en mamíferos administrándoles la composición de la invención. Se proporciona también el uso de cladribina en la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración con el fin de tratar enfermedades que responden a la cladribina y para aumentar la biodisponibilidad oral de la cladribina.

Más aún, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un complejo de cladribina-cyclodextrina compuesto que comprende las etapas de:

- 5 (i) combinar cladribina y una cyclodextrina amorfa en agua a una temperatura de desde aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C y mantener dicha temperatura durante un período de desde aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas;
- 10 (ii) enfriar la disolución acuosa resultante a temperatura ambiente; y
- 15 (iii) liofilizar la disolución enfriada para proporcionar un producto amorfo.

En otro aspecto más, la invención proporciona una composición farmacéutica obtenible por un procedimiento que comprende las etapas de:

- 15 (i) combinar cladribina y una cyclodextrina amorfa en agua a una temperatura de desde aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C y mantener dicha temperatura durante un período de desde aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas;
- 20 (ii) enfriar la disolución acuosa resultante a temperatura ambiente;
- (iii) liofilizar la disolución enfriada para proporcionar un producto amorfo;
- (iv) formular el producto amorfo en una forma sólida de dosificación oral.

25 Breve descripción del dibujo

Se entenderá una evaluación más completa de la invención y sus muchas ventajas concomitantes remitiendo a la siguiente descripción detallada y dibujo acompañante, donde la única Figura es una representación gráfica de los resultados de un estudio de solubilidad de fases en la que se representan diversas concentraciones de hidroxipropil- β -cyclodextrina (HP β CD) frente a diversas concentraciones molares de cladribina, representando con (●) los puntos de datos obtenidos por complejación bajo condiciones especificadas en el Ejemplo 2 más adelante.

Descripción detallada de la invención

35 Las siguientes definiciones y enunciados generales son aplicables a lo largo de la presente especificación y reivindicaciones.

40 Las patentes, solicitudes publicadas y literatura científica mencionada en el presente documento determinan el conocimiento de los profesionales. Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada en el presente documento y las enseñanzas precisas de esta especificación se resolverá a favor de las últimas. Asimismo, cualquier conflicto entre una definición, entendida en la técnica, de una palabra o frase y una definición de la palabra o frase como se enseña expresamente en esta especificación se resolverá a favor de la última.

45 La expresión “complejo de inclusión” cuando se usa en el presente documento se refiere a un complejo de cladribina con la cyclodextrina seleccionada donde la parte hidrofóbica de la molécula de cladribina (el sistema anular que contiene nitrógeno) se inserta en la cavidad hidrofóbica de la molécula de cyclodextrina. Con frecuencia esto se menciona simplemente como un complejo del fármaco con cyclodextrina.

50 La expresión “complejo de no inclusión” se refiere a un complejo que no es un complejo de inclusión; más que insertarse la parte hidrofóbica de la cladribina en la cavidad de la cyclodextrina, el complejo de no inclusión se forma principalmente por enlace de hidrógeno de los hidroxilos y el grupo amino sobre la cladribina “libre” (es, decir, cladribina no en el complejo de inclusión) con los hidroxilos sobre el exterior del toro de cyclodextrina (por ejemplo, en el caso de hidroxipropil- β -cyclodextrina, los grupos hidroxipropilo e hidroxilo sobre los anillos de glucosa). Esta es una asociación mantenida más débilmente que un complejo de inclusión.

55 Cuando se usan en el presente documento, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de una reivindicación, los términos “comprende(n)” y “que comprende” se han de interpretar como que tienen un significado ampliable. Es decir, los términos se han de interpretar como sinónimos de las frases “que tiene al menos” o “que incluye al menos”. Cuando se usa en el contexto de un procedimiento, la expresión “que comprende” significa que el procedimiento incluye al menos las etapas referidas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de una composición, la expresión “que comprende” significa que la composición incluye al menos las características o componentes referidos, pero puede incluir también características o componentes adicionales.

60 Las expresiones “consiste esencialmente en” o “que consiste esencialmente en” tienen un significado parcialmente cerrado, es decir, no permiten inclusión de etapas o características o componentes que cambiarían sustancialmente las características esenciales de un procedimiento o composición; por ejemplo, etapas o características o componentes que interferirían significativamente con las propiedades deseadas de las composiciones descritas en el presente documento,

es decir, el procedimiento o composición está limitado a las etapas o materiales específicos y a los que no afectan materialmente a las características básicas y nuevas de la invención. Las características básicas y nuevas aquí son la provisión de un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla íntima amorfa de (a) un complejo de inclusión amorfo de cladribina con una ciclodextrina amorfa y (b) cladribina libre amorfa asociada con ciclodextrina amorfa como un complejo de no inclusión, formulado en una forma sólida de dosificación oral, para proporcionar biodisponibilidad y/o variación interpaciente y/o intrapaciente mejoradas subsiguientes a la administración. Es esencial para la invención la combinación de la naturaleza amorfa de la ciclodextrina de partida y el nivel de solubilidad de agua mostrado por la cladribina (aproximadamente 5 mg/ml a temperatura ambiente), y por tanto su capacidad para el enlace de hidrógeno, que se puede aprovechar bajo condiciones particulares descritas más adelante, y que proporciona una mezcla especial amorfa muy adecuada únicamente para optimizar la biodisponibilidad oral de la cladribina.

Las expresiones “consiste en” y “consiste” son terminología cerrada y tienen en cuenta solamente la inclusión de las etapas o características o componentes referidos.

15 Cuando se usan en el presente documento, las formas del singular “un” y “el” comprenden específicamente también las formas en plural de los términos a los que se refieren, a menos que el contenido lo establezca claramente de otro modo.

20 El término “alrededor de” se usa en el presente documento para significar aproximadamente, en la región de, más o menos, o en torno a. Cuando el término “alrededor de” se usa en conjunción con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos descritos. En general, el término “alrededor de” o “aproximadamente” se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor expuesto con una variación del 20%.

25 El término “amorfo” se usa en este documento para referirse a un sólido no cristalino. Las mismas ciclodextrinas abarcadas en el presente documento son amorfas porque cada una de ellas está compuesta por una multitud de isómeros individuales, y sus complejos con cladribina son también amorfos. Además, se pueden seleccionar las condiciones para la complejación (temperatura elevada y tiempos de complejación prolongados, como se ha descrito más adelante) de manera que se formará una disolución de cladribina sobresaturada. Cuando se enfriá, a causa de la naturaleza amorfa del complejo y de la ciclodextrina, alguna cladribina libre en exceso no precipita, sino más bien está atrapada en forma amorfa en mezcla íntima con el complejo de inclusión amorfo (preferiblemente saturado) de cladribina-ciclodextrina. Esta cladribina en exceso forma una asociación mantenida débilmente, o complejo de no inclusión, con la ciclodextrina mediante enlace de hidrógeno. Esto, pues, aumenta además la cantidad de cladribina en el producto; esta cladribina adicional, porque es amorfa y también porque está en mezcla íntima con el complejo de inclusión amorfo, se espera que esté algo protegida de la degradación por el ácido del estómago (aunque puede no estar tan protegida como la cladribina que está en la forma del complejo de inclusión).

30 El término “saturado”, cuando se usa conjuntamente con un complejo de cladribina en ciclodextrina amorfa significa que el complejo está saturado de cladribina, es decir, el complejo contiene la cantidad máxima de cladribina que se puede complejar (mediante complejos tanto de inclusión como de no inclusión) con una cantidad dada de ciclodextrina bajo las condiciones de complejación usadas. Se puede usar un estudio de solubilidad de fases para proporcionar esta información, como se describe con más detalle más adelante. (Las condiciones para la complejación se describen también con más detalle más adelante). Alternativamente, se puede llegar empíricamente a un complejo saturado añadiendo simplemente cladribina a una disolución acuosa de la ciclodextrina seleccionada hasta que no se disuelva más cladribina; finalmente, la cladribina en exceso, si la hubiere, se separa (por filtración o centrifugación) y la disolución se liofiliza para proporcionar el complejo saturado seco.

40 El término “sustancialmente”, como en “sustancialmente libre” significa que lo está con un error de aproximación menor del 20% de la cantidad exacta calculada, preferiblemente menor del 10%, lo más preferiblemente menor del 5%.

45 La expresión “variabilidad interpaciente” se refiere a variación entre pacientes a los que se les administra un fármaco. La expresión “variabilidad intrapaciente” se refiere a la variación sufrida por un solo paciente cuando está medicado en tiempos diferentes.

55 Cuando se usa en el presente documento, la enumeración de un intervalo numérico se destina a expresar que la invención se puede practicar con la variable igual a cualquiera de los valores dentro de ese intervalo. Así, para una variable que es intrínsecamente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los puntos extremos del intervalo. Asimismo, para una variable que es intrínsecamente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los puntos extremos del intervalo. Como un ejemplo, una variable que se describe como que tiene valores entre 0 y 2 puede ser 0, 1 ó 2 para variables que son intrínsecamente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, o cualquier otro valor real para variables que son intrínsecamente continuas.

65 En la especificación y reivindicaciones, las formas del singular incluyen referentes al plural, a menos que el contexto lo dicte claramente de otro modo. Cuando se usa en el presente documento, a menos que se indique específicamente de otro modo, la palabra “o” se usa en el sentido “inclusivo” de “y/o” y no en el sentido “exclusivo” de “o/o”.

Los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica al que la presente invención pertenece, a menos que se definan de otro modo. En el presente documento se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por los profesionales. Los trabajos de referencia estándar que exponen los principios generales de la farmacología incluyen el de Goodman y Gilman *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001).

Más adelante se hace referencia con detalle a las realizaciones específicas de la invención. Aunque la invención se describirá en conjunto con estas realizaciones específicas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a tales realizaciones específicas. Al contrario, se pretende cubrir alternativas, modificaciones, y equivalentes tal como se pueden incluir dentro del espíritu y alcance de la invención como se definen por las reivindicaciones adjuntas. En la descripción siguiente se exponen numerosos detalles específicos con el fin de proporcionar un entendimiento riguroso de la presente invención. La presente invención se puede practicar sin algunos o todos estos detalles específicos. En otros casos no se han descrito con detalle operaciones de procedimientos muy conocidos, con el fin de no ocultar innecesariamente la presente invención.

Se proporciona en la presente invención composiciones así como métodos para producir y usar composiciones farmacéuticas, útiles para conseguir propiedades farmacológicas deseables. Tales composiciones provienen del descubrimiento de que disoluciones de ciclodextrina y cladribina en las que la cladribina está en un estado termodinámico elevado, cuando se exponen a la mucosa gástrica a través de la cual son absorbidas están asociadas a absorción mejorada de cladribina, como se refleja por mayor biodisponibilidad y/o variación interpaciente inferior.

Se postula, sin desear limitar así la invención, que por disolución (por ejemplo, por contacto con un fluido, tal como un fluido corporal), composiciones secas de acuerdo con la invención forman una disolución de cladribina localmente saturada donde la cladribina está en el estado de actividad termodinámica más alta (HTA), favoreciendo así la absorción. La cladribina tiene una solubilidad intrínseca en agua bastante baja, aunque no insignificante; es de hecho algo soluble en agua. La cladribina libre formada a partir de la disociación de los complejos de inclusión y de no inclusión en una disolución acuosa saturada busca un nivel de actividad más estable siendo absorbida a través de la mucosa gástrica.

En vista de lo anterior, es evidente que para producir composiciones farmacéuticas óptimas en una forma sólida de dosificación oral, se deben formular estas formas de dosificación para liberar una disolución de cladribina saturada localizada, por contacto de las formas sólidas de dosificación con fluido corporal en la mucosa, en la que la cladribina está en su estado HTA. Para proporcionar tal disolución saturada localizada *in vivo*, es importante identificar primero la relación óptima de cladribina a ciclodextrina amorfa, relación que en el presente documento se denomina la relación HTA, a usar en la forma sólida de dosificación.

La relación HTA se determina empíricamente y se identifica como la relación de cladribina a ciclodextrina amorfa que corresponde a la cantidad máxima de cladribina que se puede complejar con una cantidad dada de la ciclodextrina. La relación HTA se puede determinar usando un método empírico tal como un estudio de solubilidad de fases para determinar la concentración de saturación de cladribina que se puede disolver con diferentes concentraciones de las disoluciones de ciclodextrina amorfa. Por tanto, el método identifica las concentraciones en las que se forma un complejo de cladribina-ciclodextrina saturado. Se observa que la relación molar representada por un punto en la gráfica de solubilidad de fases muestra cuántos moles de ciclodextrina amorfa son como mínimo necesarios para mantener el fármaco en el complejo, bajo determinadas condiciones; esto se puede convertir después en una relación en peso. Por ejemplo, si un diagrama de solubilidad de fases muestra que 9 moles de una ciclodextrina dada son necesarios para mantener la cladribina en un complejo saturado, multiplicando después el número de moles de cladribina por su peso molecular y multiplicando el número de moles de la ciclodextrina seleccionada por su peso molecular se puede llegar a la relación de los productos como una apropiada relación en peso optimizada. Un estudio de solubilidad de fases proporciona también información sobre la naturaleza del complejo de inclusión de cladribina-ciclodextrina formado, por ejemplo si el complejo de inclusión es un complejo 1:1 (1 molécula de fármaco complejada 1 molécula de ciclodextrina) o un complejo 1:2 (1 molécula de fármaco complejada con 2 moléculas de ciclodextrina).

De acuerdo con la presente invención, se puede comenzar usando la ciclodextrina amorfa seleccionada, tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), o hidroxipropil- γ -ciclodextrina, o cladribina como la variable fija a la que se añade un exceso de la otra para identificar diversos puntos de datos de solubilidad (que indican complejos de cladribina-ciclodextrina saturados) y dibujar la línea resultante. Típicamente, se añade cladribina a una disolución acuosa que contiene una concentración conocida de ciclodextrina amorfa bajo condiciones que se han encontrado empíricamente que facilitan la formación de complejo. Generalmente, la complejación se realiza con calentamiento, por ejemplo aproximadamente a 45 hasta aproximadamente 60°C durante un período significativo de tiempo, por ejemplo, al menos 6-9 horas; se cree que se pueden obtener incluso mejores resultados calentando hasta aproximadamente 80°C durante hasta 24 horas. La cladribina precipitada en exceso se separa después y la concentración de cladribina se mide posteriormente. Esta concentración representa la cantidad de cladribina disuelta para una concentración de ciclodextrina amorfa dada. Este procedimiento se repite para una diferente concentración conocida de ciclodextrina hasta que se obtienen varios puntos de datos. Cada punto de datos representa la concentración de la cladribina disuelta en una concentración conocida de la ciclodextrina amorfa seleccionada. Los puntos de datos se representan gráficamente después para mostrar la concentración de cladribina frente a las diversas concentraciones de ciclodextrina usadas. La gráfica es un diagrama de solubilidad de fases que se puede usar para determinar la cantidad de cladribina para cualquier concentración específica de ciclodextrina usada para formar la disolución bajo una serie determinada de condiciones

de complejación. Se entenderá que la solubilidad en agua de la cladribina es aproximadamente 5 mg/ml a temperatura ambiente y sería mayor a temperatura elevada. En consecuencia, los puntos de datos corresponden a la cantidad de cladribina disuelta en HP β CD acuosa u otra ciclodextrina amorfa acuosa bajo las condiciones seleccionadas; cuando se liofiliza después, la disolución produce un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla íntima amorfa de (a) un complejo de inclusión amorfo de cladribina con una ciclodextrina amorfa y (b) cladribina libre amorfa asociada con ciclodextrina amorfa como un complejo de no inclusión. Si se alcanzan las condiciones de equilibrio durante la complejación, el complejo de cladribina-ciclodextrina amorfo se saturará de cladribina.

Un profesional apreciará que las concentraciones en las que se forman complejos saturados de cladribina con ciclodextrina amorfa (y por tanto las relaciones HTA también) se pueden identificar por una variedad de metodologías alternativas. Por consiguiente, cualquier método conocido en el campo adecuado para identificar estas concentraciones está dentro del alcance de la invención.

Se ha descubierto que propiedades farmacológicas deseables (biodisponibilidad y/o coeficiente de variación mejorados en comparación con procedimientos tradicionales) están asociadas a mezclas de complejos de inclusión y complejos de no inclusión de cladribina y ciclodextrina.

Usando ciclodextrinas intrínsecamente amorfas, por ejemplo hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, ciclodextrinas metiladas al azar, y similares, con cladribina, que es un compuesto algo soluble en agua (capaz de formar enlaces de hidrógeno mediante sus grupos hidroxilo y amino libres), la cladribina proporciona mayor solubilidad en disoluciones de estas ciclodextrinas. No solamente hay mayor solubilidad en agua, sino también asociación por enlaces de hidrógeno de la cladribina con la ciclodextrina, separadamente del mismo material complejado de inclusión.

Un profesional apreciará que el diagrama de solubilidad de fases para cada relación de concentración de partida dada representa el punto de partida de la propia investigación sobre cuya base se pueden alterar variables (concentraciones de compuestos reaccionantes, temperatura y tiempo) para promover asociaciones de complejos de inclusión y de complejos de no inclusión que favorecen una proporción superior o inferior de cualquier tipo de asociación en el producto final. El inicio desde la relación de cladribina y ciclodextrina, la temperatura y/o la dilución hallada empíricamente para promover el equilibrio hacia la formación de complejo se analiza después para promover la formación de mezclas de complejos de inclusión y complejos de no inclusión de cladribina y ciclodextrina en diversas proporciones de acuerdo con la invención.

Así, por ejemplo, partiendo de ciclodextrina más diluida (es decir, volúmenes de agua mayores que el usado para el análisis de la gráfica de solubilidad) lógicamente se facilitará más cladribina en disolución apartando más de la misma de la formación de complejo. Por evaporación, parte de la cladribina disuelta tenderá a asociarse con la ciclodextrina como un complejo de no inclusión. Alterando la dilución inicial se puede desplazar el equilibrio hacia la formación de complejo de inclusión o complejo de no inclusión. De modo similar, aumentando la temperatura de complejación se puede aumentar la solubilidad de la cladribina en agua mientras que la estabilidad de los complejos de inclusión disminuye, promoviendo así los complejos de no inclusión. Así, alterando la temperatura de complejación se puede desplazar el equilibrio hacia la formación de complejo de inclusión o complejo de no inclusión. Finalmente, se puede cambiar el tiempo de complejación para favorecer la formación de mezclas de complejos de inclusión y complejos de no inclusión de cladribina y ciclodextrina de acuerdo con la invención.

Como se ejemplifica más adelante, es posible maximizar la cladribina en mezclas sólidas amorfas forzando a la cladribina adicional a disolverse (usando disoluciones de ciclodextrina más diluidas, temperaturas superiores y tiempos de complejación más largos, como se ha indicado anteriormente). Cuando la disolución se enfriá, la naturaleza considerablemente amorfa de estas ciclodextrinas no permite la cristalización de una cantidad en exceso de cladribina más de la que forma un complejo de inclusión con la ciclodextrina; y por criodeshidratación/liofilización se obtiene una mezcla amorfa de complejo de inclusión de cladribina-ciclodextrina (que es amorfo) y cladribina libre amorfa, débilmente asociada con ciclodextrina no complejada (e incluso con ciclodextrina complejada) por enlaces de hidrógeno, es decir, el complejo de no inclusión.

Como se muestra en los Ejemplos, esto se puede realizar maximizando la disolución elevando la temperatura (por ejemplo, a aproximadamente 50°C hasta 80°C) y agitando durante muchas horas (hasta 24 horas) antes de liofilizar. Las relaciones peso/peso obtenidas fueron aproximadamente 1:14 y 1:11. La aparente relación peso/peso óptima bajo estas condiciones ilustradas es la mayor de ellas, o aproximadamente 1:14 de cladribina:ciclodextrina. Si se añade demasiada cladribina en exceso al medio de complejación, tiene lugar entonces la cristalización de parte de la cladribina, que a su vez daría por resultado cierta cantidad de cladribina cristalina en el producto; esta cladribina en exceso no deseada no está en disolución y no está unida a la ciclodextrina amorfa por enlaces de hidrógeno y baja la relación en peso. Por tanto, es deseable controlar cuidadosamente la cantidad de cladribina en exceso, superior a la que formará el complejo de inclusión, a solamente la cantidad que se disuelve en la disolución. La mezcla amorfa deseada de complejo de inclusión amorfo y cladribina libre amorfa se puede llamar un “complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto”, que incluye tanto los complejos de inclusión como de no inclusión/unidos por enlaces de hidrógeno. El complejo de inclusión es un complejo de cladribina insertado en la cavidad hidrofóbica de la ciclodextrina amorfa seleccionada, mientras que el complejo de no inclusión/unido por enlaces de hidrógeno es cladribina libre amorfa débilmente unida por enlaces de hidrógeno a la ciclodextrina. Se ha calculado que aproximadamente dos tercios (60 a 70%) de la cladribina estará en el complejo de no inclusión, estando con el tercio restante (30 a 40%) en el complejo

de inclusión cuando el producto se obtiene como se ilustra a continuación (disolución de HP β CD al 17%, temperatura de complejación de 45 a 50°C durante 9 horas aproximadamente); aumentando el porcentaje de ciclodextrina usada y/o manipulando la temperatura, se pueden obtener fácilmente productos en los que una proporción mucho mayor de la mezcla amorfa está en forma del complejo de inclusión. En el caso de una ciclodextrina amorfa representativa, 5 hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), es apropiada una relación en peso de cladribina:ciclodextrina de desde aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:16 para las condiciones exemplificadas; se espera que la relación sea la misma para hidroxipropil- γ -ciclodextrina bajo esas condiciones. El material obtenido se caracteriza por disolución rápida de la cladribina en medios acuosos.

10 La criodeshidratación, conocida también como liofilización, comprende tres etapas básicas: primero una etapa de congelación, después una etapa de secado principal y finalmente una etapa de secado secundario. El Ejemplo 2 más adelante proporciona detalles de liofilización realizada en los lotes allí descritos. Este procedimiento se puede optimizar más siguiendo los principios descritos por Xiaolin (Charlie) Tang y Michael J. Pikal en *Pharmaceutical Research*, Vol. 21, No. 2, Febrero 2004, 191-200, incorporados por referencia en este documento en su integridad y 15 fiables.

20 El método descrito anteriormente requiere ciclodextrinas amorfas más que ciclodextrinas originalmente cristalinas que tienen solubilidades en agua relativamente bajas, tales como α -, β -, o γ -ciclodextrina, 2,6-dimetil- β -ciclodextrina y similares, porque estas ciclodextrinas permitirían la cristalización de la cladribina en exceso sobre la que forma un complejo de inclusión y por tanto no proporcionaría la mezcla amorfa deseada. El método también no sería útil si 25 la cladribina fuese muy hidrofóbica/lipofílica, porque en tal situación el fármaco no tendría solubilidad intrínseca en agua/capacidad de formar enlaces de hidrógeno y no podría proporcionar la mezcla única obtenida aquí. Sin embargo, de hecho la cladribina tiene una solubilidad en agua de 5 mg/ml a temperatura ambiente, por tanto una cantidad significativa del fármaco será simplemente soluble en la fase acuosa, especialmente a temperatura superior a la ambiente; 30 también, como en el caso de HP β CD, por ejemplo, parte de la cladribina estará asociada por enlaces de hidrógeno a los grupos 2-hidroxipropilo y OH libres de la glucosa de la ciclodextrina por medio de las dos funciones hidroxilo que 35 se encuentran en el resto de desoxiadenosina de la cladribina.

40 Las ciclodextrinas dentro del alcance de esta invención son derivados amorfos de las ciclodextrinas naturales α -, β -, o γ -ciclodextrina donde uno o más de los grupos hidroxilo están sustituidos, por ejemplo, con grupos alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alquilcarbonilo, carboxialcoxialquilo, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo o hidroxi-(mono o polialcoxi)alquilo; y donde cada resto alquilo o alquileno contiene preferiblemente hasta seis átomos de carbono. Aunque normalmente llamada una entidad sencilla, una ciclodextrina amorfa es realmente una mezcla de muchas entidades diferentes, puesto que los grupos sustituyentes se pueden localizar en diversos hidroxilos de la 45 estructura de la ciclodextrina básica. Esto a su vez da por resultado la naturaleza amorfa de estas ciclodextrinas, lo que se conoce realmente bien. Además, estas ciclodextrinas se pueden obtener en grados variables de sustitución, por ejemplo de 1 a 14, preferiblemente de 4 a 7; el grado de sustitución es la media aproximada de grupos sustituyentes en la molécula de ciclodextrina, por ejemplo, el número aproximado de grupos hidroxipropilo en el caso de la molécula de hidroxipropil- β -ciclodextrina, y todas esas variaciones están dentro del ámbito de esta invención. Las ciclodextrinas 50 amorfas sustituidas que se pueden usar en la invención incluyen poliéteres, por ejemplo como se describe en la Patente de U.S. No. 3.459.731. Otros ejemplos de ciclodextrinas sustituidas incluyen éteres donde el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina está reemplazado por grupos alquilo(C₁-C₆), hidroxi-alquilo(C₁-C₆), carboxi-alquilo(C₁-C₆) o alquilocarbonil(C₁-C₆)-alquilo(C₁-C₆) o sus éteres mixtos. En particular, tales ciclodextrinas sustituidas son éteres donde el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina está reemplazado por 55 alquilo(C₁-C₃), hidroxi-alquilo(C₂-C₄) o carboxi-alquilo(C₁-C₂) o más en particular por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo. El término “alquilo(C₁-C₆)” significa que incluye radicales de hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, propilo, 2-metilpropilo, butilo, pentilo, hexilo y similares. Otras ciclodextrinas que se consideraron usar aquí incluían glucosil- β -ciclodextrina y maltosil- β -ciclodextrina. De particular utilidad en 60 la presente invención son β -ciclodextrina metilada al azar y poliéteres tales como hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, e hidroxietil- γ -ciclodextrina, así como sulfobutiléteres, especialmente β -ciclodextrina-sulfobutiléter. Además de las ciclodextrinas simples se pueden usar también ciclodextrinas ramificadas y polímeros de ciclodextrinas. Otras ciclodextrinas se describen, por ejemplo, en *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 28: 1552-1558 (1980); *Yakugyo Jiho* No. 6452 (28 de Marzo 1983); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 65 19: 344-362 (1980); las Patentes de U.S. Nos. 3.459.731 y 4.535.152; las Patentes Europeas Nos. EP 0 149 197A y EP 0 197 571A; la Publicación de Patente Internacional No. WO90/12035; y la Publicación de Patente de UK GB 2.189.245.

70 Las referencias que describen ciclodextrinas para usar en las composiciones de acuerdo con la presente invención, y/o que proporcionan una guía para la preparación, purificación y análisis de ciclodextrinas incluyen las siguientes: *Cyclodextrin Technology* by Jozsef Szejtli, Kluwer Academic Publishers (1988) en el capítulo *Cyclodextrins in Pharmaceuticals*; *Cyclodextrin Chemistry* por M. L. Bender *et al.*, Springer-Verlag, Berlin (1978); *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 12, Ed. Por M. L. Wolfrom, Academic Press, New York en el capítulo “The Schardinger Dextrins” por Dexter French, pp. 189-260; *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes* by Szejtli, Adakemias Kiado, Budapest, Hungary (1982); I. Tabushi, *Acc. Chem. Research*, 1982, 15, pp. 66-72; W. Sanger, *Angewandte Chemie*, 92, p. 343-361 (1981); A. P. Croft *et al.*, *Tetrahedron*, 39, pp. 1417-1474 (1983); Irie *et al.*, *Pharmaceutical Research*, 5, pp. 713-716 (1988); Pitha *et al.*, *Int. J. Pharm.* 29, 73 (1986); las Patentes de U.S. Nos. 4.659.696 y 4.383.992; las 75 Patentes Alemanas Nos. DE 3.118.218 y DE-3.317.064; y la Patente Europea No. EP 0 094 157A. Las patentes que

describen el derivado hidroxialquilado de β - y γ -ciclodextrina incluyen las Patentes de U.S. de Pitha Nos. 4.596.795 y 4.727.064, las patentes de U.S. de Müller Nos. 4.764.604 y 4.870.060 y la patente de U.S. de Müller *et al.* No. 6.407.079.

5 Las ciclodextrinas amorfas de particular interés para complejación con la cladribina incluyen: hidroxialquil-, por ejemplo hidroxietil- o hidroxipropil-derivados de β - y γ -ciclodextrina; carboxialquil-, por ejemplo carboximetil- o carboxietil-derivados de β - o γ -ciclodextrina; β -ciclodextrina-sulfobutiléter, y β -ciclodextrina metilada al azar. 2-Hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina (HP γ CD), β -ciclodextrina metilada al azar, β -ciclodextrina-sulfobutiléter, carboximetil- β -ciclodextrina (CM β CD) y carboximetil- γ -ciclodextrina (CM γ CD) son de especial interés, especialmente hidroxipropil- β -ciclodextrina e hidroxipropil- γ -ciclodextrina.

10 Se pueden preparar composiciones de una mezcla amorfada de cladribina libre amorfada y un complejo de inclusión de cladribina-ciclodextrina amorfado, preferiblemente saturado, para usar en la presente invención, bajo condiciones que favorecen la formación de complejo en un medio líquido como se ha descrito e ilustrado en el presente documento. Las 15 preparaciones líquidas resultantes se pueden convertir posteriormente en una forma seca adecuada para administración como una forma sólida de administración oral o transmucosa.

20 Un profesional apreciará que está disponible en el campo una variedad de procedimientos para preparar composiciones como se ha descrito en el presente documento. Un método disponible ejemplificado en el presente documento incluye las etapas de mezclar la cladribina en una disolución acuosa de una ciclodextrina amorfada, separar la cladribina no disuelta (por ejemplo por filtración o centrifugación), y liofilizar o criodeshidratar la disolución saturada para formar una mezcla sólida amorfada.

25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden incluir opcionalmente uno o más excipientes u otros componentes farmacéuticamente inertes. Sin embargo, una de las ventajas de la invención es que las formas de fármaco de cladribina, como se han descrito en el presente documento, se pueden preparar con la cantidad mínima de excipientes necesarios para modelar y producir la forma particular, tal como un comprimido o parche. Se pueden elegir excipientes de los que no interfieren con la cladribina, con la ciclodextrina o con la formación de complejo.

30 Las formas de dosificación se formulan opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los vehículos, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, depuradores, agentes aromatizantes, agentes colorantes, y excipientes, farmacéuticamente aceptables (ver *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Marcel Dekker Inc., New York and Basel (1998); Lachman *et al.*, Eds., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., (1986); Lieberman *et al.*, Eds. *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker Inc., New York and Basel (1989);

35 y *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd Ed., American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000); ver también *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) y Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams & Wilkins, (1995)). Una simple forma sólida de dosificación oral consiste en la mezcla amorfada de cladribina libre amorfada y complejo de cladribina-ciclodextrina amorfado (preferiblemente saturado) como se ha descrito anteriormente, es decir, el complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto, comprimido con una cantidad pequeña (por ejemplo 1% en peso aproximadamente) de un aglutinante o lubricante adecuado tal como estearato de magnesio.

40 En ciertos ejemplos, la absorción oral se puede facilitar más por la adición de diversos excipientes y aditivos para incrementar la solubilidad o aumentar la penetración, tal como por la modificación del microambiente.

45 Los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento ofrecen nuevas modalidades terapéuticas para el tratamiento de pacientes en necesidad de tratamiento con cladribina. Como se muestra en el presente documento, la invención aborda los problemas de mala biodisponibilidad tradicionalmente asociados a la cladribina oral.

50 Las composiciones de la invención son particularmente adecuadas como modalidades para el tratamiento de cualquier enfermedad que responde a la cladribina. Varios estados de enfermedad que responden a la cladribina están bien documentados en la literatura (ver más adelante). Para cualquier estado de enfermedad diana se usa una cantidad eficaz del complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto, es decir, la mezcla amorfada del complejo saturado, amorfado y optimizado de cladribina-ciclodextrina amorfada con cladribina libre amorfada como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, una cantidad eficaz para el tratamiento de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, o leucemia).

60 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se usa para significar tratamientos a dosificaciones eficaces para conseguir el resultado terapéutico buscado. Las dosificaciones terapéuticamente eficaces descritas en la literatura incluyen las de la leucemia de células pilosas (0,09 mg/kg/día durante 7 días), esclerosis múltiple (desde aproximadamente 0,04 a aproximadamente 1,0 mg/kg/día (ver la Patente de U.S. No. 5.506.214)); para otras enfermedades, ver también los Nos. de Patente de U.S. 5.106.837 (anemia autohemolítica); 5.310.732 (enfermedad inflamatoria intestinal); 5.401.724 (artritis reumatoide); 5.424.296 (astrocitoma maligno); 5.510.336 (histiocitosis); 5.401.724 (leucemia mieloide crónica); y 6.239.118 (aterosclerosis).

65 Además, se han descrito en la literatura diversas cantidades de dosificación y regímenes de medicación para usar en el tratamiento de esclerosis múltiple; ver por ejemplo: Romine *et al.*, *Proceedings of the Association of American Physicians*, Vol. 111, No. 1, 35-44 (1999); Selby *et al.*, *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 25, 295-299

(1998); Totorella *et al.*, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2 (12), 1751-1756 (2001); Rice *et al.*, *Neurology*, 54, 1145-1155 (2000); y Karlsson *et al.*, *British Journal of Haematology*, 116, 538-548 (2002).

Además, se debe tener en consideración la ruta de administración para la que las dosificaciones terapéuticamente eficaces se enseñan en la literatura. Aunque las presentes composiciones optimizan la biodisponibilidad de la cladribina que sigue a la administración oral, se comprenderá que no se espera que incluso la biodisponibilidad óptima de las formas de dosificación oral se aproxime a la biodisponibilidad obtenida tras administración intravenosa, particularmente en los primeros momentos. Así, frecuentemente es apropiado aumentar una dosificación sugerida para que la administración intravenosa llegue a una dosificación adecuada para incorporación a una forma sólida de dosificación oral. En el momento actual, está previsto que para el tratamiento de esclerosis múltiple se administrarían 10 mg de cladribina en el presente complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto en la presente forma sólida de dosificación una vez por día durante un periodo de cinco a siete días en el primer mes, repetido durante otro periodo de cinco a siete días en el segundo mes, seguido por diez meses sin tratamiento. Alternativamente, el paciente se trataría con 10 mg de cladribina en el presente complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto en la presente forma de dosificación, una vez por día durante un periodo de cinco a siete días por mes durante un total de seis meses, seguido por dieciocho meses sin tratamiento. Para más información de medicación, ver también la Solicitud de Patente Provisional No. [REDACTED] [IVAX0021-P-USA/Attorney Docket No. 033935-011], y la Solicitud de Patente Provisional No. [REDACTED] [IVAX0022-P-USA/Attorney Docket No. 033935-012, ambas tituladas "Régimen de Cladribina para Tratar la Esclerosis Múltiple", presentadas ambas el 25 de Marzo de 2004 e incorporadas por referencia en el presente documento en sus integridades.

Además, un profesional apreciará que la cantidad terapéuticamente eficaz de cladribina administrada aquí se puede bajar o subir por ajuste fino administrando cladribina de acuerdo con la invención con otro ingrediente activo. Por tanto, la invención proporciona un método para adaptar la administración/tratamiento a las particulares exigencias específicas 25 de un mamífero determinado. Las cantidades terapéuticamente eficaces se pueden determinar fácilmente, por ejemplo empíricamente comenzando en cantidades relativamente bajas y por incrementos graduales con evaluación simultánea de efecto beneficioso.

Como se indica en el párrafo anterior, la administración de cladribina de acuerdo con esta invención puede estar acompañada por la administración de uno o más ingredientes activos adicionales para tratar la enfermedad que responde a la cladribina. El ingrediente activo adicional se administrará por una vía de administración y en cantidades de dosificación y frecuencias apropiados para cada ingrediente activo adicional y la enfermedad que se va a tratar. Por ejemplo, en el tratamiento de esclerosis múltiple, otros fármacos útiles incluyen interferón beta (Rebif®, Betaseron®/Betaferon®, Avonex®), idéntico a la proteína de origen natural encontrada en el cuerpo humano; acetato 35 de glatiramer (Copaxone®), una cadena al azar (polímero) de los aminoácidos ácido glutámico, lisina, alanina y tiroxina; natalizumab (Antegren®), un anticuerpo monoclonal; alemtuzumab (Campath-1H®), un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52; 4-aminopiridina (conocida también como 4-AP y Fampridina), un fármaco que bloquea los canales de potasio en las neuronas; y amantadina, un agente antiviral que mejora el control muscular y reduce la rigidez muscular y se usa para aliviar los síntomas de fatiga en esclerosis múltiple, una finalidad para la que pueden 40 ser también útiles pemolina (Cylert®) y L-Carnitina (un producto herbáceo). En el tratamiento de leucemia de células pilosas, los ingredientes activos adicionales pueden incluir interferón alfa, pentostatina, fludarabina, rituximab (un anticuerpo monoclonal anti-CD 20) y la inmunotoxina BL 22 recombinante anti-CD22; otros ingredientes activos adicionales pueden ser apropiados en otros tipos de leucemias. En el tratamiento de la artritis reumatoide, hay muchos otros ingredientes activos que se pueden seleccionar. Estos incluyen NSAIDS (fármacos antiinflamatorios no 45 esteroideos), que son de tres tipos: salicilatos tales como la aspirina, NSAIDS tradicionales tales como ibuprofeno e indometacina, e inhibidores de la COX-2 tales como celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx®), meloxicam (Mobic®), valdecoxib (Bextra®), lumiracoxib (Prexige®) y etoricoxib (Arcoxia®). Otros fármacos útiles en el tratamiento de artritis reumatoide que se pueden usar conjuntamente con la presente invención incluyen DMARDS, glucocorticoides, modificadores de la respuesta biológica y analgésicos no NSAID. Los DMARDS son fármacos antirreumáticos 50 modificadores de la enfermedad que incluyen metotrexato, plaquenil, leflunomida (Arava®), sulfasalazina, oro, penicillamida, ciclosporina, metil-ciclofosfamida y azatioprina. Los glucocorticoides incluyen dexametasona, prednisolona, triamcinolona y muchos otros. Los modificadores de la respuesta biológica (que restablecen la capacidad del sistema inmune para luchar contra las enfermedades), incluyen etanercept (Enrel®), un inhibidor del factor de necrosis tumoral, infliximab (Remicade®), que es también un fármaco anti-TNF, anakinra (Kineret®), un bloqueador selectivo de la IL-1, y Humira®, un anticuerpo monoclonal que es otro fármaco anti-TNF. Los analgésicos no NSAID incluyen acetaminofeno así como analgésicos narcóticos tales como hidrocodona, oxicodona y propoxifeno. Generalmente 55 suave, aquellos fármacos que funcionan por un mecanismo diferente al de la cladribina son particularmente útiles para terapia concomitante con la composición de cladribina descrita en el presente documento. Aquellos fármacos que son eficaces por la vía de administración oral y que son compatibles con los presentes complejos de cladribina en una forma sencilla de dosificación se pueden incorporar a las presentes formas de dosificación; de lo contrario, deben por supuesto administrarse separadamente en cantidades, frecuencias y vías de administración adecuadas a ellos.

Cuando se usa en el presente documento, "tratar" significa reducir, prevenir, impedir el desarrollo de, controlar, 65 aliviar y/o invertir los síntomas en el individuo al que ha sido administrado un compuesto de la invención, en comparación con los síntomas de un individuo que no está siendo tratado de acuerdo con la invención. Un profesional apreciará que los complejos, composiciones, formas de dosificación y métodos descritos en el presente documento se deben usar en simultaneidad con evaluaciones clínicas continuas por un profesional experto (médico o veterina-

rio) para determinar la terapia posterior. Tal evaluación ayudará e informará al evaluar si se debe aumentar, reducir o continuar una dosis de tratamiento particular, y/o cambiar el modo de administración.

5 Los métodos de la presente invención están destinados a usarlos con cualquier sujeto/paciente que puede experimentar los beneficios de los métodos de la invención. Así, de acuerdo con la invención, los términos "sujetos" así como "pacientes" incluyen sujetos humanos así como sujetos no humanos, en particular animales domésticos.

10 Se pueden utilizar materiales y/o métodos cualesquiera conocidos por los expertos al realizar la presente invención. Sin embargo, se describen materiales y métodos preferidos. Los materiales, productos reaccionantes y similares a los que se hace referencia en la descripción y ejemplos siguientes son obtenibles de fuentes comerciales, a menos que se indique de otro modo.

15 Los ejemplos siguientes se destinan a ilustrar más ciertas realizaciones preferidas de la invención y no son limitantes por naturaleza.

15

Ejemplos

Ejemplo 1

20

Estudio de solubilidad de fases

25 Un estudio de solubilidad de fases se puede realizar como sigue. Se añade cladribina en exceso a disoluciones de ciclodextrina de diversas concentraciones de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) y se deja complejar como se describe en el Ejemplo 2 más adelante. La cladribina no disuelta en exceso se separa por filtración. La cantidad de cladribina en la disolución de complejación se mide para obtener un punto de datos. Este procedimiento se repite con diferentes concentraciones conocidas de HP β CD hasta que se obtienen varios puntos de datos. Estos puntos de datos se representan después gráficamente, significando cada punto de datos la cantidad de cladribina que se puede disolver en agua con una concentración específica de ciclodextrina. Los puntos sobre la línea generada por los puntos de datos representan relaciones para el producto. Un profesional se percata de que se generarán los mismos resultados si se añade ciclodextrina en exceso a disoluciones de cladribina de concentración conocida.

30 35 Las concentraciones molares de cladribina a ciclodextrina obtenidas se marcan y representan gráficamente. Un diagrama de solubilidad de fases representativo se muestra en la Figura. Las líneas trazadas para la cladribina-HP β CD representan disolución de cladribina para las condiciones probadas, es decir, la relación de la concentración de cladribina a la concentración de ciclodextrina. El área por encima de cada una de las líneas trazadas representa condiciones en las que está presente cladribina insoluble en exceso. El área por debajo de cada una de las líneas trazadas representa las condiciones en las que la ciclodextrina está en exceso.

40 45 El gráfico para la cladribina-HP β CD mostrado en la Figura es aproximadamente lineal; esto es indicativo de un complejo 1:1, en el que una molécula del fármaco está complejada con una molécula de ciclodextrina. La Figura muestra también que se necesita ciclodextrina adicional para mantener la cladribina en el complejo. Por ejemplo, se necesitan aproximadamente 0,14 moles de HP β CD para mantener aproximadamente 0,049 moles de cladribina disuelta bajo las condiciones seleccionadas, que finalmente proporcionarán la mezcla amorfa del complejo de inclusión de cladribina-HP β CD amorfo, preferiblemente saturado, y cladribina amorfa libre (como un complejo de no inclusión). Bajo las condiciones del Ejemplo 2 más adelante, se puede esperar que una parte significativa de la cladribina en el producto no esté en el complejo de inclusión, sino más bien en forma amorfa mantenida débilmente en mezcla íntima con ello por enlaces de hidrógeno como un complejo de no inclusión.

50

Ejemplo 2

Preparación de complejo de cladribina-ciclodextrina para ensayos humanos

55 Se compleja cladribina con HP β CD por el método siguiente.

60 En 825 mL de agua destilada se disuelven 172,5 g de hidroxipropil- β -ciclodextrina (que forman una disolución de aproximadamente 17%), después se añade cladribina y la mezcla se agita a aproximadamente 45 hasta aproximadamente 50°C durante aproximadamente nueve horas. La agitación se continúa durante 6 a 9 horas adicionales a temperatura ambiente. Cualquier cladribina no disuelta se separa por filtración y la disolución se enfriá a temperatura ambiente. Para formar la mezcla amorfa de complejo de cladribina-ciclodextrina amorfo y cladribina libre amorfa, la disolución acuosa de cladribina-ciclodextrina se seca por liofilización antes de la incorporación en comprimidos sólidos orales. El procedimiento de liofilización comprende una etapa de congelación de llevar rápidamente la disolución de complejación a aproximadamente -40°C hasta aproximadamente -80°C (por ejemplo, aproximadamente -45°C) durante aproximadamente 2 a 4 horas (preferiblemente aproximadamente 3 a 4 horas), seguido por una etapa de secado principal a aproximadamente -25°C durante aproximadamente 80-90 horas, típicamente a baja presión, y una segunda etapa de secado a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 15-20 horas.

ES 2 349 136 T3

El producto fabricado por el procedimiento general anterior se puede analizar por HPLC (utilizando una columna Hypersil ODS de 3 micrómetros y una fase móvil a base de acetonitrilo, con detección UV a 264 nm) para encontrar la relación en peso de cladribina a ciclodextrina en el producto final. Las preparaciones de producto final se pueden caracterizar además por métodos conocidos en la técnica, que incluyen por ejemplo examinar el aspecto, determinar el contenido global de impurezas por HPLC, determinar el contenido en agua usando un valorador Karl Fischer, determinar el perfil de disolución por un método estándar, por ejemplo usando equipo USP<711>Apparatus II y detección UV a 264 nm, examinar la uniformidad de contenido y realizar el ensayo cuantitativo por análisis HPLC del ingrediente activo.

Por el procedimiento general anterior se fabricaron como sigue dos lotes de producto de cladribina/ciclodextrina, FD04 y FD05:

Se precalentó a 48°C agua purificada (825 mL) (intervalo objetivo 45°C a 50°C) en un recipiente de vidrio de 1 litro por inmersión en un baño de agua. El agua calentada se agitó para conseguir un vórtice central controlado. Se pesó 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (172,50 g) y se añadió lentamente al agua calentada durante un periodo de 40 minutos. La disolución resultante se agitó durante 10 minutos más para asegurar la disolución completa de la ciclodextrina. Se pesó cladribina (12,00 g para FD04 y 18,75 g para FD05) y se añadió a la disolución de ciclodextrina agitada, que se puso turbia antes de ponerse clara. La disolución clara resultante se mantuvo a 48°C y se agitó continuamente durante 9 horas. La agitación continuó durante 7 horas más mientras la disolución se enfriaba a temperatura ambiente.

El uso de una cantidad mayor de cladribina en la preparación de FD05 fue parte de un intento para optimizar el procedimiento; sin embargo, se descubrió que la cantidad inicial de cladribina en ese caso era demasiado grande y se observó precipitación al final de la etapa de enfriamiento para el lote FD05. Se filtró la disolución para separar el precipitado. El análisis del producto resultante reveló (valor de ensayo = 87,2%) que 16,35 g de cladribina se habían incorporado al complejo de ciclodextrina en el caso de FD05. Ninguna filtración se requirió para el lote FD04, lo que indica que las cantidades usadas en la preparación de FD04 eran más apropiadas y que el procedimiento de FD05 se pudo optimizar comenzando con una cantidad más pequeña de cladribina (16,35 g mejor que 18,75 g), evitando así la etapa de filtración.

Tras enfriar a temperatura ambiente y, en el caso de FD05, filtrar, las disoluciones se vertieron en viales de liofilización de 100 mL (disoluciones de 20 mL por vial), los viales rellenos se taparon parcialmente y se liofilizaron. La liofilización incluyó congelación a -45°C durante 200 minutos aproximadamente, una fase de secado principal a -25°C bajo una presión de 13,3 Pa durante aproximadamente 5.200 minutos y una fase de secado secundario a 30°C durante aproximadamente 1.080 minutos como se expone a continuación:

TABLA I

Etapa	Procedimiento	Temperatura	Presión (Pa)	Tiempo (min)
1	Carga	4°C		
2	Mantenimiento de carga	4°C	n/a	120
3	Rampa	-45°C	n/a	120
4	Congelación	-45°C	n/a	200
5	Rampa	-25°C	13,3	120
6	Secado principal	-25°C	13,3	5200
7	Rampa	30°C	6,65	240
8	Secado secundario	30°C	6,65	1080
9	Final	30°C	Viales cerrados a vacío	

60

65

ES 2 349 136 T3

Los lotes FD04 y FD05 de producto de cladribina/cyclodextrina producidos por el procedimiento anterior se analizaron por HPLC (utilizando una columna de 3 micrómetros Hypersil ODS y una fase móvil a base de acetonitrilo con detección UV a 264 nm) y se encontró empíricamente que tenían las siguientes características:

5

TABLA II

No. Lot.	Cladribina:HP β CD peso/peso	Cladribina:HP β CD Relación en Peso
FD04	12,00 g : 172,50 g	1:14,38
FD05	16,35 g : 172,50 g	1:10,55

Los productos se analizaron por termogramas de DSC y métodos de difracción de rayos-X para determinar cualquier cladribina cristalina libre en el material liofilizado. Hay que destacar que las muestras no presentaron transición alguna en la región de 210°C a 230°C, lo que está asociado con la fusión de cladribina cristalina. En ambos casos ninguna actividad térmica significativa se registró en el intervalo de 210°C a 230°C, sugiriendo que los complejos obtenidos al final de la liofilización no tienen ninguna cantidad significativa de cladribina cristalina libre, considerando la sensibilidad del método analítico (hasta 3% peso/peso). Esta conclusión estuvo apoyada por la ausencia de picos de la cladribina cristalina en los diagramas de difracción de rayos-X para ambos complejos FD04 y FD05.

25

Los productos son mezclas amorfas de complejo de inclusión amorfo de cladribina/cyclodextrina y cladribina libre amorfa unida por enlaces de hidrógeno a la cyclodextrina como un complejo de no inclusión. Las relaciones en peso de cladribina:HP β CD obtenidas fueron aproximadamente 1:14 y 1:11.

30

Generalmente hablando, las mezclas amorfas dentro del alcance de la presente invención tienen relaciones en peso de cladribina:HP β CD de desde aproximadamente 1:10 a 1:16.

35

Ejemplo 3

Preparación de comprimidos orales

40

Se fabricaron comprimidos usando lotes de mezclas amorfas FD04 y FD05 descritas en el Ejemplo 2 para usar en un estudio clínico.

45

El lote N0120 se fabricó usando mezcla FD05 de complejo de cladribina-2-HP β CD para un tamaño de lote de 3.000 comprimidos y el lote N0126 se fabricó usando mezcla FD04 de complejo de cladribina-HP β CD para un tamaño de lote de 800 comprimidos. Las formulaciones originales para los dos lotes se muestran en la TABLA III. El Lote N0120 representó comprimidos de 3,0 mg y el Lote N0126 representó comprimidos de 10 mg para estudio clínico.

TABLA III

50

Componente	Número de Lote	mg/comprimido	mg/comprimido
		3,0 mg Lote N0120	10,0 mg Lote N0126
Mezcla de complejo cladribina-HP β CD	FD05	30,60*	
Mezcla de complejo cladribina-HP β CD	FD04		153,75**
Sorbitol en polvo NF	1007403	68,4	44,25
Estearato de magnesio NF	1006280	1,00	2,00
Total		100,00	200,00

*Equivalente a 3,0 mg de cladribina por comprimido.

**Equivalente a 10,00 mg de cladribina por comprimido.

ES 2 349 136 T3

La tabla siguiente muestra el método de fabricación de comprimidos de los Lotes N0120 y N0126.

TABLA IV

5	1. Premezclar el estearato de magnesio con una cantidad aproximadamente igual de sorbitol en polvo.
10	2. Pasar el complejo de cladribina-HP β CD y el resto de sorbitol en polvo a un tarro de vidrio de un litro por medio de un tamiz de 40 mallas.
15	3. Mezclar los contenidos durante 10 minutos a 12 rpm.
20	4. Pasar la premezcla de estearato de magnesio/sorbitol en polvo al tarro de vidrio por medio del tamiz de 40 mallas
25	5. Mezclar la mixtura final durante 5 minutos a 12 rpm.
30	6. Comprimir hasta formar comprimidos de 3,0 mg y 10,0 mg a un peso de compresión objetivo de 100 mg y 200 mg, respectivamente.

Tanto los comprimidos de 3,0 mg del Lote N0120 y los comprimidos de 10,0 mg del Lote N0126 eran redondos, con un lado plano-biselado y el otro lado poco convexo. Los comprimidos de 3,0 mg del Lote N0120 tenían un peso medio de 100 mg, un espesor de 2,7 mm, una friabilidad de 0,2%, una dureza de 4 Kp y un tiempo de desintegración de 3 minutos. Los comprimidos de 10,0 mg del Lote N0126 tenían un peso medio de 198 mg, un espesor de 4,2 mm, una friabilidad de 1%, una dureza de 2,8 Kp y un tiempo de desintegración de 5 minutos 42 segundos.

Los comprimidos de 3,0 mg del Lote N0120 y de 10,0 mg del Lote N0126 se usaron en el estudio clínico comprendido en el Ejemplo 5 más adelante.

Ejemplo 4

Estudio clínico: biodisponibilidad relativa

El objetivo de este estudio fue evaluar la biodisponibilidad relativa de tres formulaciones orales de cladribina: (1) una formulación a base de ciclodextrina de acuerdo con la presente invención (Comprimido 1: complejo FD05, es decir, comprimidos del Lote No. N0120 descritos anteriormente); (2) una formulación mucoadhesiva (Comprimido 2: que contiene 3,0 mg de cladribina, 10 mg de Cabopol 71G NF, 22,2 mg de fosfato dicálcico, 64,3 mg de lactosa y 0,5 mg de estearato de magnesio, Lote No. N0121); y (3) una cápsula de gel duro (Cápsula que contiene 3,0 mg de cladribina, 5,0 mg de Carbopol 974P, 91,3 mg de Avicel PH101, 100,0 mg de Avicel PH102, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal y 0,5 mg de estearato de magnesio, Lote No. RD03030) en comparación con una administración de cladribina subcutánea fija (formulación de referencia) en pacientes con MS (esclerosis múltiple).

Este estudio fue un estudio de dosis única y cruzado de 4 vías, aleatorio, abierto, de 2 centros, que usa doce pacientes con MS. Los pacientes recibieron al azar tres dosis diferentes orales fijas (3,0 mg) y una dosis subcutánea fija de 3,0 mg. Los cuatro días de tratamiento se separaron por un intervalo sin fármacos de al menos 5 días. En cada periodo de tratamiento se recogieron muestras de sangre a lo largo de un periodo de 24 horas para evaluación de cladribina en plasma.

La concentración de cladribina en plasma se midió por un método de HPLC/MS/MS. Usando este método, la relación entre concentración frente a relación de área de pico se encontró que es lineal dentro del intervalo de 100 pg/ml a 50.000 pg/ml para la cladribina. El límite de cuantificación fue 100 pg/ml. Se realizó análisis de muestras en 16 pruebas. Ningún aparato patrón tuvo que excluirse del ajuste de la curva de calibración y la exactitud de cada muestra de control de calidad satisfizo los requisitos de GLP (Buenas Prácticas de Laboratorio).

Se analizaron 576 muestras clínicas de plasma y se determinaron los valores de concentración de cladribina. Los resultados se recopilaron y están compendidos en las tablas a continuación (Tablas V y VI). En estas tablas son aplicables las definiciones siguientes: T_{max} es el tiempo para alcanzar máxima concentración en el plasma; $T_{1/2}$ es la semivida de la cladribina en el plasma; C_{MAX} es la concentración máxima de cladribina en el plasma; AUC_{inf} es el área bajo la curva para los datos medidos desde cero extrapolados al infinito; AUC_t es el área bajo la curva para los datos medidos (desde cero hasta el último momento); Med Geom es la media geométrica; CV es el coeficiente de variación (desviación estándar relativa); LL es el límite inferior; UL es el límite superior.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

TABLA V

Sumario de la Estadística para Parámetros Farmacocinéticos para el Estudio de Cladribina Obtenidos por medio de Análisis No Compartmentales. (n = 12).

Parámetro Farmacocinético	3,0 mg subcutáneos			Comprimido 1 de 3 mg			Comprimido 2 de 3 mg			Cápsula de 3 mg		
	Med. Geom.	Media \pm SD	CV** (%)	Med. Geom.	Media \pm SD	CV** (%)	Med. Geom.	Media \pm SD	CV** (%)	Med. Geom.	Media \pm SD	CV** (%)
T _{max} (hr)	N/A	0,313 \pm 0,113	36,2	N/A	0,521 \pm 0,167	32,1	N/A	1,25 \pm 0,839	67,1	N/A	2,25 \pm 0,622	27,7
T _{1/2} (hr)	N/A	6,69 \pm 2,01	30,1	N/A	7,55 \pm 2,50	33,1	N/A	6,73 \pm 2,82	41,9	N/A	6,27 \pm 2,31	36,9
C _{max} (pg/ml)	23186	N/A	40,1	6597	N/A	24,7	5041	N/A	52,6	3818	N/A	36,8
AUC _{inf} (hr·pg/ml)	57254	N/A	44,4	24936	N/A	28,8	21676	N/A	42,7	22604	N/A	39,5
AUC _t (hr·pg/ml)	54725	N/A	43,8	23182	N/A	28,0	20063	N/A	42,1	20951	N/A	42,0

**CV = SD/media para T_{max} y T_{1/2}, y CV% media geométrica para C_{max}, AUC_{inf} y AUC_t.

ES 2 349 136 T3

TABLA VI

Relaciones de Parámetros Farmacocinéticos Orales a Subcutáneos y Correspondientes Intervalos de Confianza Bilaterales del 90% para el Estudio de Cladribina (n = 12)

5

Parámetro Farmacocinético	Comprimido 1 de 3 mg		Comprimido 2 de 3 mg		Cápsula de 3 mg	
	Relación*	LL, UL	Relación*	LL, UL	Relación*	LL, UL
AUC _{inf}	43,1	35,7, 52,1	38,4	31,8, 46,4	38,9	32,1, 47,0
AUC _t	41,9	34,6, 50,8	37,2	30,7, 45,0	37,6	31,0, 45,5

*Relaciones (normalizadas a la dosis) y LL correspondientes al 95% obtenidos por medio de transformación inversa de datos transformados logarítmicamente.

20

25 Ejemplo 5

Estudio clínico: dosis respuesta y biodisponibilidad absoluta

El objetivo de este estudio fue valorar la disponibilidad sistémica de la cladribina después de administración oral en dos dosis orales fijas diferentes, en comparación con una administración intravenosa fija (formulación de referencia) 30 en pacientes con MS (esclerosis múltiple), y evaluar la seguridad y tolerabilidad de la cladribina en esta población.

Este estudio fue un estudio de dosis única y cruzado de 3 vías, aleatorio, abierto, de 3 centros, que usa veintiséis 35 pacientes con MS. Los pacientes recibieron al azar dos dosis orales fijas diferentes (3,0 mg y 10,0 mg) y una dosis intravenosa fija de 3,0 mg (administrada como una inyección de 1 hora). Los tres días de tratamiento se separaron por un intervalo sin fármaco de al menos 5 días. En cada periodo de tratamiento se recogieron muestras de sangre durante un periodo de 24 horas para evaluación de cladribina en plasma.

40 Las concentraciones de cladribina en plasma se midieron por un método de HPLC/MS/MS. Usando este método, la relación entre concentraciones frente a relaciones de área de pico se encontraron que eran lineales dentro del intervalo de 100 pg/ml a 50.000 pg/ml para la cladribina. El límite de cuantificación fue 100 pg/ml. Se realizó análisis de muestras en 16 pruebas. Excepto la primera prueba (que tuvo que ser rechazada por fallo del equipo), todas las otras operaciones se pudieron aceptar. Ningún aparato patrón tuvo que excluirse del ajuste de la curva de calibración y la exactitud de cada muestra de control de calidad satisfizo los requisitos de GLP (Buenas Prácticas de Laboratorio).

45 Se analizaron 858 muestras clínicas de plasma y se determinaron los valores de concentraciones de cladribina. Los resultados se recopilaron y están compendiados en las tablas a continuación [TABLAS VII a X]. En estas tablas son aplicables las definiciones siguientes: T_{max} es el tiempo para alcanzar máxima concentración en el plasma; T_{1/2} es la semivida de la cladribina en el plasma; C_{max} es la concentración máxima de cladribina en el plasma; AUC_{int} es el área bajo la curva para los datos medidos desde cero extrapolados a infinito; AUC_t es el área bajo la curva para los datos medidos (desde cero al último momento) Med. Geom. es la media geométrica; CV es el coeficiente de variación (desviación estándar relativa); LL es el límite inferior; UL es el límite superior; σ^2 es la varianza media; σ_B^2 es la varianza media entre sujetos; σ_W^2 es la varianza media dentro de los sujetos; CV_T es el coeficiente total de variación; y CV_W es el coeficiente de variación dentro de los sujetos.

55

60

65

ES 2 349 136 T3

TABLA VII

Estadística Sumario para los Parámetros Farmacocinéticos para el Estudio de Cladribina Obtenidos por medio de Análisis No-Compartimental (n = 26)

5

Parámetro Farmacocinético	Inyección IV de 3,0 mg			Administración Oral					
				3,0 mg			10,0 mg		
	Med. Geom.	Media \pm SD	CV** (%)	Med. Geom.	Media \pm SD	CV** (%)	Med. Geom.	Media \pm SD	CV** (%)
T _{max} (hr)	N/A	0,817 \pm 0,397	48,6	N/A	0,548 \pm 0,300	54,8	N/A	0,558 \pm 0,204	36,5
T _{1/2} (hr)	N/A	6,50 \pm 1,27	19,5	N/A	5,85 \pm 1,18	20,2	N/A	5,60 \pm 0,75	13,3
C _{max} (pg/ml)	21425	N/A	27,6	5068	N/A	49,5	21242	N/A	50,5
AUC _{inf} (hr·pg/ml)	58528	N/A	24,0	20159	N/A	35,0	76690	N/A	30,3
AUC _t (hr·pg/ml)	56396	N/A	24,0	19166	N/A	36,9	74532	N/A	30,3

**CV = SD/media para T_{max} y T_{1/2} y CV% media geométrica para C_{max}, AUC_{inf} y AUC_t.

30

TABLA VIII

Relaciones de Parámetros Farmacocinéticos Orales a I.V. y Límite Inferior (LL) Correspondiente para el Intervalo de Confianza del 95% Unilateral para el Estudio de la Cladribina (n = 26)

40

Parámetro Farmacocinético	Administración Oral			
	3,0 mg		10,0 mg	
	Relación*	LL	Relación*	LL
AUC _{inf}	34,5	31,7	39,1	35,9
AUC _t	34,0	31,2	39,4	36,1

*Relaciones (normalizadas a la dosis) y LL correspondientes al 95% obtenidos por medio de transformación inversa de datos transformados logarítmicamente.

55

60

65

ES 2 349 136 T3

TABLA IX

Relaciones y Correspondientes Intervalos de Confianza del 90% Bilaterales para el Estudio de la Cladribina (n = 26)

5

Parámetro Farmacocinético	10,0 mg/3,0 mg		
	Relación*	LL	UL
C_{max}	112,6	95,1	133,3
AUC_{inf}	113,3	104,2	123,3
AUC_t	115,8	106,1	126,5

*Relaciones (normalizadas a la dosis) y Correspondientes IC del 90% obtenidos por medio de transformación inversa de datos transformados logarítmicamente.

20

TABLA X

Componentes de la Varianza para el Estudio de Cladribina (n = 26)

30

Fuente de variación	C_{max}	AUC_{inf}	AUC_t
Entre (σ_B^2)	0,0380	0,0487	0,0492
Con (σ_W^2)	0,1315	0,0330	0,0357
TOTAL ($\sigma_B^2 + \sigma_W^2$)	0,1695	0,0816	0,0849
$CV_T(\%)$	43,0	29,2	29,8
$CV_W(\%)$	37,5	18,3	19,1

Donde los parámetros PK están ajustados a la dosis y $CV = \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$

45

Lo anterior se considera como ilustrativo solamente de los principios de la invención.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla íntima amorfa de (a) un complejo de inclusión amorfo de cladribina con una ciclodextrina amorfa y (b) cladribina libre amorfa asociada con ciclodextrina amorfa como un complejo de no inclusión, formulada en una forma sólida de dosificación oral.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el complejo está saturado de cladribina.
- 15 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde la ciclodextrina amorfa es hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, β -ciclodextrina metilada al azar, carboximetil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina.
- 20 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde la ciclodextrina amorfa es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
- 25 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde la ciclodextrina amorfa es hidroxipropil- γ -ciclodextrina.
- 30 6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la relación en peso de cladribina a ciclodextrina amorfa es desde aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:16.
- 35 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, donde la ciclodextrina amorfa es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
- 40 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, donde la relación en peso de cladribina a hidroxipropil- β -ciclodextrina es aproximadamente 1:14.
- 45 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, donde la relación en peso de cladribina a hidroxipropil- β -ciclodextrina es aproximadamente 1:11.
- 50 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, donde la ciclodextrina amorfa es hidroxipropil- γ -ciclodextrina.
- 55 11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la relación molar aproximada de cladribina a ciclodextrina amorfa corresponde a un punto situado en un diagrama de solubilidad de fases para complejos saturados de cladribina en concentraciones variables de la ciclodextrina.
- 60 12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde desde aproximadamente 30 a aproximadamente 40 por ciento en peso de la cladribina está en el complejo de inclusión (a) y desde aproximadamente 70 a aproximadamente 60 por ciento en peso de la cladribina está en el complejo de no inclusión (b).
- 65 13. Uso de un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla íntima amorfa de (a) un complejo de inclusión amorfo de cladribina con una ciclodextrina amorfa y (b) cladribina libre amorfa asociada con ciclodextrina amorfa como un complejo de no inclusión, en la formulación de una forma sólida de dosificación oral, para administración en el tratamiento de síntomas de una enfermedad que responde a la cladribina.
- 70 14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el complejo está saturado de cladribina.
- 75 15. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, donde la enfermedad que responde a la cladribina se selecciona del grupo consistente en esclerosis múltiple, artritis reumatoide y leucemia.
- 80 16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde la enfermedad que responde a la cladribina es esclerosis múltiple.
- 85 17. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, 14, 15 ó 16, donde la ciclodextrina amorfa es hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, β -ciclodextrina metilada al azar, carboximetil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina.
- 90 18. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, donde la relación en peso de cladribina a ciclodextrina amorfa es desde aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:16.
- 95 19. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, donde la ciclodextrina amorfa es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
- 100 20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, donde la relación en peso de cladribina a hidroxipropil- β -ciclodextrina es aproximadamente 1:14.

ES 2 349 136 T3

21. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, donde la relación en peso de cladribina a hidroxipropil- β -ciclodextrina es aproximadamente 1:11.
- 5 22. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, donde la ciclodextrina amorf a es hidroxipropil- γ -ciclodextrina.
- 10 23. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 22, donde desde aproximadamente 30 a aproximadamente 40 por ciento en peso de la cladribina est a en el complejo de inclusión (a) y desde aproximadamente 70 a aproximadamente 60 por ciento en peso de la cladribina est a en el complejo de no inclusión (b).
- 15 24. Uso de un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla íntima amorf a de (a) un complejo de inclusión amorf a de cladribina con una ciclodextrina amorf a y (b) cladribina libre amorf a asociada con ciclodextrina amorf a como un complejo de no inclusión, en la formulación de una forma sólida de dosificación oral, para aumentar la biodisponibilidad de la cladribina.
- 20 25. Uso de acuerdo con la reivindicación 24, donde el complejo est a saturado de cladribina.
26. Uso de acuerdo con la reivindicación 24 ó 25, donde la ciclodextrina amorf a es hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, β -ciclodextrina metilada al azar, carboximetil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina.
- 25 27. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, donde la relación en peso de cladribina a ciclodextrina amorf a es desde aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:16.
28. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, donde la ciclodextrina amorf a es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
- 30 29. Uso de acuerdo con la reivindicación 28, donde la relación en peso de cladribina a hidroxipropil- β -ciclodextrina es aproximadamente 1:14.
- 30 30. Uso de acuerdo con la reivindicación 28, donde la relación en peso de cladribina a hidroxipropil- β -ciclodextrina es aproximadamente 1:11.
- 35 31. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, donde la ciclodextrina amorf a es hidroxipropil- γ -ciclodextrina.
32. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31, donde desde aproximadamente 30 a aproximadamente 40 por ciento en peso de la cladribina est a en el complejo de inclusión (a) y desde aproximadamente 70 a aproximadamente 60 por ciento en peso de la cladribina est a en el complejo de no inclusión (b).
- 40 33. Un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que es una mezcla íntima amorf a de (a) un complejo de inclusión amorf a de cladribina con una ciclodextrina amorf a y (b) cladribina libre amorf a asociada con ciclodextrina amorf a como un complejo de no inclusión.
- 45 34. El complejo de acuerdo con la reivindicación 33, saturado de cladribina.
35. El complejo de acuerdo con la reivindicación 33 ó 34, donde la ciclodextrina amorf a es hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, β -ciclodextrina metilada al azar, carboximetil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina.
- 50 36. El complejo de acuerdo con la reivindicación 33 ó 34, donde la ciclodextrina amorf a es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
37. El complejo de acuerdo con la reivindicación 33 ó 34, donde la ciclodextrina amorf a es hidroxipropil- γ -ciclodextrina.
- 55 38. El complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, donde la relación en peso de cladribina a ciclodextrina amorf a es desde aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:16.
- 60 39. El complejo de acuerdo con la reivindicación 38, donde la ciclodextrina amorf a es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
40. El complejo de acuerdo con la reivindicación 39, donde la relación en peso de cladribina a hidroxipropil- β -ciclodextrina es aproximadamente 1:14.
- 65 41. El complejo de acuerdo con la reivindicación 39, donde la relación en peso de cladribina a hidroxipropil- β -ciclodextrina es aproximadamente 1:11.

ES 2 349 136 T3

42. El complejo de acuerdo con la reivindicación 38, donde la ciclodextrina amorfá es hidroxipropil- γ -ciclodextrina.

5 43. El complejo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 42, donde desde aproximadamente 30 a aproximadamente 40 por ciento en peso de la cladribina está en el complejo de inclusión (a) y desde aproximadamente 70 a aproximadamente 60 por ciento en peso de la cladribina está en el complejo de no inclusión (b).

10 44. Un procedimiento para la preparación de un complejo de cladribina-ciclodextrina compuesto que comprende las etapas de:

- (i) Combinar cladribina y una ciclodextrina amorfá en agua a una temperatura de desde aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C y manteniendo dicha temperatura durante un periodo de desde aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas;
- 15 (ii) enfriar la disolución acuosa resultante a temperatura ambiente; y
- (iii) liofilizar la disolución enfriada para proporcionar un producto amorfó.

20 45. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 44, que comprende además una etapa de filtración que sigue a la etapa (ii).

46. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 44 ó 45, donde la etapa (i) se realiza a una temperatura de desde aproximadamente 45 a aproximadamente 60°C.

25 47. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 44 a 46, donde la etapa (i) se realiza a una temperatura de desde aproximadamente 45 a aproximadamente 50°C.

48. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 46 ó 47, donde la etapa (i) se realiza con agitación.

30 49. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 48, donde la etapa (i) se realiza durante un periodo de desde aproximadamente 6 a aproximadamente 9 horas.

50. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 44 a 49, donde la etapa (ii) se realiza durante un periodo de desde aproximadamente 6 a aproximadamente 9 horas.

35 51. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 44 a 50, donde la etapa (iii) comprende una etapa inicial de congelación en la que la disolución se enfriá a desde aproximadamente -40 a aproximadamente -80°C, y se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas.

40 52. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 51, donde en la etapa inicial de congelación (iii) la disolución se enfriá a aproximadamente -45°C.

45 53. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 44 a 52, donde 12,00 partes en peso de cladribina y 172,50 partes en peso de hidroxipropil- β -ciclodextrina se introducen en la etapa (i).

54. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 44 a 52, donde 16,35 partes en peso de cladribina y 172,50 partes en peso de hidroxipropil- β -ciclodextrina se introducen en la etapa (i).

55 55. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 53 ó 54, donde 825 partes en volumen de agua se introducen en la etapa (i).

56. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 44 a 55, donde la etapa de liofilización (iii) comprende:

- (a) una etapa inicial de congelación en la que la disolución de complejación se lleva a desde aproximadamente -40°C a aproximadamente -80°C durante aproximadamente 2 a 4 horas;
- 60 (b) una etapa de secado principal a aproximadamente -25°C durante aproximadamente 80 a 90 horas; y
- (c) una etapa de secado secundario a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 15 a 20 horas.

57. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 56, donde la etapa (a) de la liofilización se realiza a aproximadamente -45°C durante aproximadamente 3 a 4 horas.

65 58. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 56 ó 57, donde la etapa (b) de la liofilización se realiza bajo una presión de aproximadamente 13,3 Pa.

59. Una composición farmacéutica obtenible por un procedimiento que comprende las etapas de:

- (i) combinar cladribina y una ciclodextrina amorfa en agua a una temperatura de desde aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C y mantener dicha temperatura durante un periodo de desde aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas;
- (ii) enfriar la disolución acuosa resultante a temperatura ambiente;
- (iii) liofilizar la disolución enfriada para proporcionar un producto amorfó; y
- (iv) formular el producto amorfó en una forma sólida de dosificación oral.

60. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 59, donde el procedimiento comprende además una etapa de filtración que sigue a la etapa (i) o (ii).

61. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 59 ó 60, donde la etapa (i) del procedimiento se realiza a una temperatura de desde aproximadamente 45 a aproximadamente 60°C.

62. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 59 a 61, donde la etapa (i) del procedimiento se realiza a una temperatura de desde aproximadamente 45 a aproximadamente 50°C.

63. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 61 ó 62, donde la etapa (i) del procedimiento se realiza con agitación.

64. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 63, donde la etapa (i) del procedimiento se realiza durante una periodo de desde aproximadamente 6 a aproximadamente 9 horas.

65. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 59 a 64, donde la etapa (ii) del procedimiento se realiza durante un periodo de desde aproximadamente 6 a aproximadamente 9 horas.

66. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 59 a 65, donde la etapa (iii) comprende una fase inicial de congelación en la que la disolución se enfriá a desde aproximadamente -40 a aproximadamente -80°C, y se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 4 horas.

67. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 66, donde en la fase inicial de congelación de la etapa (iii) la disolución se enfriá a aproximadamente -45°C.

68. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 59 a 67, donde 12,00 partes en peso de cladribina y 172,50 partes en peso de la hidroxipropil- β -ciclodextrina se introducen en la etapa (i) del procedimiento.

69. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 59 a 67, donde 16,35 partes en peso de cladribina y 172,50 partes en peso de la hidroxipropil- β -ciclodextrina se introducen en la etapa (i) del procedimiento.

70. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 68 ó 69, donde 825 partes en volumen de agua se introducen en la etapa (i) del procedimiento.

71. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 59 a 70, donde la etapa de liofilización (iii) del procedimiento comprende:

- (a) una fase inicial de congelación en la que la disolución de complejación se lleva a desde aproximadamente -40°C a aproximadamente -80°C durante aproximadamente 2 a 4 horas;
- (b) una fase de secado principal a aproximadamente -25°C durante aproximadamente 80 a 90 horas; y
- (c) una fase de secado secundario a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 15 a 20 horas.

72. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 71, donde la fase (a) de la liofilización se realiza a aproximadamente -45°C durante aproximadamente 3 a 4 horas.

73. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 71 ó 72, donde la fase (b) de la liofilización se realiza bajo una presión de aproximadamente 13,3 Pa.

74. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 59 a 73, donde la etapa de formulación (iv) del procedimiento comprende mezclar el complejo con estearato de magnesio y comprimir en comprimidos.

ES 2 349 136 T3

75. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 74, donde se premezcla estearato de magnesio con sorbitol en polvo antes de mezclar con el complejo.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 349 136 T3

